氢吗啡酮、舒芬太尼及吗啡静脉自控镇痛对口服困难合并难治性癌痛的疗效比较

曾媛 王国华 杨勇*

【摘要】 背景 难治性癌痛患者常伴有口服困难，增加了治疗的难度，患者静脉自控镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）可实现持续有效、安全镇痛。**目的** 探讨氢吗啡酮、舒芬太尼及吗啡在口服困难合并难治性癌痛 PCIA 中的疗效及安全性。**方法** 选取口服困难合并难治性癌痛患者 102 例，单盲、随机数字表法分为 A 组（氢吗啡酮）、B 组（舒芬太尼）、C 组（吗啡），各 34 例，均使用 PCIA。对比 3 组患者治疗前后的疼痛评分、爆发痛发作次数、阿片类药物用量、睡眠质量、生活质量及副作用。**结果** 在 NRS 评分及爆发痛发作次数上，治疗后 24h、72h 时 A 组显著低于 B 组和 C 组（P＜0.05），B 组和 C 组无显著性差异（P＞0.05），治疗后 1 周、2 周、1 月时 A 组显著低于 C 组（P＜0.05），A 组与 B 组无显著性差异（P＞0.05），治疗后 2 周、1 月时 B 组显著低于 C 组（P＜0.05）；治疗后 1 周，B 组和 C 组的爆发痛发作次数无显著性差异（P＞0.05），B 组的 NRS 评分显著低于 C 组（P＜0.05）。治疗后 1 个月，A 组和 B 组的每日等效口服吗啡剂量（morphine equivalent daily dose, MEDD）均显著低于 C 组，A 组显著低于 B 组（均 P＜0.05），A 组和 B 组的 PSQI 评分无显著性差异（P＞0.05），且均显著低于 C 组（P＜0.05）。治疗后 1 个月，A 组仅在情绪功能评分上显著高于 B 组，A 组和 B 组各项生活质量评分均显著高于 C 组（均 P＜0.05）。治疗后 1 个月，3 组副作用无显著性差异（P＞0.05）。**结论** 对口服困难合并难治性癌痛患者使用 PCIA，相比吗啡，氢吗啡酮、舒芬太尼均能更有效降低疼痛评分、减少爆发痛发作次数、改善睡眠、提高生活质量，但氢吗啡酮比舒芬太尼起效更快，在改善情绪方面效果更佳，阿片类药物用量更低，且不增加副作用。

关键词 口服困难；难治性癌痛；患者静脉自控镇痛；氢吗啡酮；舒芬太尼；吗啡

Curative effect of patient-controlled intravenous analgesia with hydromorphone, sufentanil or morphine in treatment of oral difficulty and refractory cancer pain

ZENG Yuan, WANG Guohua, YANG Yong*
Department of Oncology, the Second Hospital of Wuhan Iron and Steel (Group) Corporation, Wuhan 430085, China
*Corresponding author：YANG Yong，Associate chief physician；E-mail：759661799@qq.com

【Abstract】 Background Patients with refractory cancer pain always have oral difficulty, which increases the difficulty of treatment. Patient-controlled intravenous analgesia(PCIA) can achieve sustained, effective and safe analgesia. **Objective** To investigate the efficacy and safety of PCIA with hydromorphone, sufentanil or morphine in treatment of oral difficulty and refractory cancer pain. **Methods** One hundred and two patients with oral difficulty and refractory cancer pain were divided into Group A(hydromorphone), Group B(sufentanil) and Group A(morphine) single-blindly and randomly, with 36 subjects in each group. All patients were treated with PCIA. Pain score, number of breakthrough pain, dose of opioid, sleep quality, quality of life and adverse reactions were compared among the three groups before and after treatment. **Results** After treatment of 24 and 72 hour, the numeric rating scale (NRS) score and number of breakthrough pain of Group A were significantly lower than those of Group B and C (P<0.05), but no significant differences were seen between Group B and C. After treatment of 1 week, 2 weeks and 1 month, the NRS score and number of breakthrough pain of Group A were significantly lower than those of

430085 湖北武汉市，武汉钢铁(集团)公司第二职工医院肿瘤科
*通信作者：杨勇，副主任医师；E-mail：759661799@qq.com

Group C (P<0.05), but no significant differences were seen between Group A and B. After treatment of 2 weeks and 1 month, the NRS score and number of breakthrough pain of Group B were significantly lower than those of Group C (P<0.05). There was no obvious difference in the number of breakthrough pain at 1 week after treatment between Group B and C . The NRS score of Group B was lower than that of Group C at 1 week after treatment (P<0.05). After treatment of 1 month, the morphine equivalent daily dose (MEDD) of Group A and B were significantly lower than that of Group C, and that of Group A was significantly lower than Group B (all P<0.05). After treatment of 1 month, no significant difference was seen in the score of Pittsburgh sleep quality index (PSQI) between Group A and B，but the score were both significantly lower than that of Group C (P<0.05). After treatment of 1 month, only the emotional function score of Group A was significantly higher than that of Group B, and the scores of different items of quality of life score of Group A and B were notably higher than those of Group C (all P<0.05). After treatment of 1 month, the side effects had no significant differences among the 3 groups. **Conclusion** In the PCIA treatment of patients with oral difficulty and refractory cancer pain, compared to morphine, hydromorphone and sufentanyl can both more effectively reduce pain score and number of episodes of explosive pain, improve quality of sleep and life. But hydromorphone is superior to sufentanyl in quick onset, effective improvement of emotion and reduced dose of opioid，and does not increase side effects.

Keywords oral difficulty; refractory cancer pain; patient controlled intravenous analgesia; hydromorphone; sufentanil; morphine

癌痛是一种重要的令人痛苦的症状，随着癌症的进展，疼痛的频率和强度往往会增加。晚期癌症患者疼痛的患病率可高达 90%，其中 30%到 50%为中、重度[1]。世界卫生组织的止痛阶梯目前是全世界首选的止痛方案。在临床实践中，该方案在最初控制轻中度癌痛方面有效且迅速[2]，在 80%以上的癌痛患者中有效，但仍有 10-20%的中、重度癌痛患者并不能通过其有效缓解疼痛或因不可耐受的副作用而中断治疗导致疼痛加剧[3, 4]，这部分即为难治性癌痛。癌痛药物治疗基本原则首选口服给药，但难治性癌痛患者常伴有口服困难（如：吞咽困难、恶心呕吐、消化道出血或因大量口服阿片类制剂导致严重消化道反应），增加了治疗的难度，且由于爆发痛频繁发作，频繁口服或注射短效镇痛药物时间延迟易引发患者的焦躁情绪[5]，持续的疼痛给患者带来身体及精神上的双重痛苦，高达 20%的癌症患者会出现抑郁，未缓解的剧烈疼痛严重影响患者的生活质量[6]。患者静脉自控镇痛（patient-controlled intravenous analgesia, PCIA）能保持达到止痛所需的最低血药浓度，通过"背景输注+患者自控"模式，可实现持续有效镇痛，同时将阿片类药物过量、不足和毒性风险降至最低[7]，避免阿片类药物的延迟给药[2]。PCIA 近年来被广泛用于晚期癌痛的治疗[8]，已有研究[9, 10]证明氢吗啡酮、舒芬太尼在癌痛患者中的镇痛效能均优于吗啡，但在比较氢吗啡酮、舒芬太尼的镇痛效能上得出的结论却不一致，有研究[11-13]认为氢吗啡酮明显优于舒芬太尼，也有研究[2, 14]认为无明显差异，且目前尚无研究探讨氢吗啡酮与舒芬太尼在口服困难合并难治性癌痛患者中的 PCIA 疗效比较。因此，本试验对 102 例口服困难合并难治性癌痛患者进行随机对照研究，综合比较氢吗啡酮、舒芬太尼及吗啡这 3 种强阿片类药物在 PCIA 中的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 试验对象

本试验经武汉钢铁(集团)公司第二职工医院医学伦理委员会批准［（2020）伦审科第（03）号］，选取该院肿瘤科及安宁疗护中心 2020 年 5 月至 2022 年 1 月收治的 102 例口服困难合

并难治性癌痛患者为试验对象。纳入标准：□因恶心、呕吐、消化道出血、吞咽困难等原因不能口服药物，近 3 个月未使用过 PCIA；□被诊断为难治性癌痛[15]；□ECOG 评分≤2 分；□对自身疼痛、睡眠有评估及表达能力；□对试验药物无过敏；□预计生存期≥2 个月；□自愿入组，依从性好，可自行操作 PCIA 泵。排除标准：□存在认知障碍，无法交流；□有药物滥用或成瘾史；□有严重器官功能障碍、生命征不稳定或需紧急外科干预的急重症；□有医疗纠纷史；□因严重副作用而不宜继续试验。将 102 例患者按单盲、随机数字表法分为 A 组（氢吗啡酮 PCIA）、B 组（舒芬太尼 PCIA）、C 组（吗啡 PCIA），各 34 例。3 组患者性别、年龄、疼痛程度、数字评分法（numeric rating scale, NRS）评分、每日等效口服吗啡剂量（morphine equivalent daily dose, MEDD）、原发肿瘤类型、疼痛类型、TNM 分期比较，差异无统计学意义（见表 1）。所有患者在入组前均签署 PCIA 癌痛治疗知情同意书，并接受癌痛规范化治疗及 PCIA 泵操作方法的宣教。

表 1 三组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between three groups

指标	A 组（n=34）	B 组（n=34）	C 组（n=34）	F/X^2 值	*P* 值
性别（男/女）（例）	18/16	17/17	16/18	0.235	0.889
年龄（岁，$x±s$）	59.06±6.21	61.09±6.46	60.44±6.28	0.916	0.404
疼痛程度（中度/重度）（例）	8/26	10/24	8/26	0.413	0.813
NRS 评分（$x±s$）	7.29±1.14	7.12±1.07	7.15±1.18	0.237	0.789
每日等效口服吗啡剂量（mg，$x±s$）	220.35±7.73	220.47±7.81	217.88±6.68	1.317	0.273
原发肿瘤类型（例）					
呼吸系统肿瘤	8	9	7	0.327	0.849
消化系统肿瘤	9	8	8	0.106	0.948
生殖系统肿瘤	12	11	13	0.258	0.879
其他	5	6	6	0.141	0.932
疼痛类型（例）					
伤害感受性疼痛	7	10	10	0.907	0.636
神经病理性疼痛	14	13	14	0.082	0.960
混合性疼痛	13	11	10	0.618	0.734
TNM 分期（III/IV）（例）	6/28	7/27	9/25	0.811	0.667

1.2 试验方法

本试验使用的 PCIA 电子泵[型号：REHN (11)]及一次性储药盒[型号：REHN (11)-156]来自江苏人先医疗科技有限公司。试验开始前根据阿片类药物剂量换算原则将所有患者前 24h 使用的阿片类药物总剂量（简称：前 24h 总量）换算为等效口服吗啡剂量，并计算各组患者首次 PCIA 泵入药物剂量。参数设定：a.每小时背景量：前 24h 总量/24 h；b.PCIA 量：(0.5-2) 倍的背景量；c.1h 极限量：（4-6）倍 PCIA 量+每小时输注量；d.锁定时间：15 min。A 组患者：配置 90 mg 盐酸氢吗啡酮注射液（宜昌人福药业有限责任公司，规格：2ml:2mg，批号：03A08041）总量为 90 mg/200 ml (0.45 mg/ml)。

B 组患者：配置 600μg 枸橼酸舒芬太尼注射液（宜昌人福药业有限责任公司，规格：1ml:50μg，批号：1180213）总量为 600μg/200 ml (3μg/ml)。

C 组患者：配置 600mg 盐酸吗啡注射液（东北制药集团沈阳第一制药有限公司，规格：1 ml:10 mg，批号：130903-1）总量为 600mg/200 ml (3mg/ml)。

爆发痛发作时给予 PCIA 量，每 24h 行疼痛评估 1 次，若 NRS≤3 且前 24h 爆发痛次数≤2 次时维持原剂量，否则调整剂量如下：轻度疼痛 (NRS=1-3 分)：前 24h 总量=前 24h 背景总量+PCIA 总量；中度疼痛 (NRS=4-6 分)：前 24h 总量=（前 24h 背景总量+PCIA 总量）x（1+25-50%）；重度疼痛(NRS ≥ 7 分)：前 24h 总量=（前 24h 背景总量+PCIA 总量）x（1+50-100%），均取范围最小值。根据计算出的剂量重新调整参数。3 组患者均持续给药 1 个月，及时对症处理副作用，必要时减量 10-25%。

1.3 观察指标

□疼痛情况：用 NRS 评分及爆发痛发作次数评估，轻、中、重度癌痛的 NRS 评分分别为 1~3 分、4~6 分、7~10 分；□MEDD；□睡眠质量：用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评估，评分越高睡眠越差，共 0-21 分；□生活质量：用癌症患者生存质量核心量表(EORTC QLQ－C30) 进行评估，评分越高生活质量越高，含 5 个功能维度(躯体、社会、认知、情绪、角色功能) 和总体生活质量；□副作用。记录治疗前和治疗后 24、72h，1、2 周，1 个月的 NRS 评分及爆发痛发作次数，治疗前及治疗后 1 个月的 MEDD、PSQI 评分及 QLQ-C30 评分，治疗后 2 个月的副作用。密切监测患者的生命征变化，定期复查血常规、血生化、心电图等。

1.4 统计学分析

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件，计数资料以例数及率（%）表示，3 组比较用 χ^2检验，当差异有统计学意义时用 χ^2分割法进行两两比较。计量资料以均数±标准差(x±s)表示，3 组比较用重复测量方差分析，当时间和分组两因素有交互作用时用简单效应分析；P ＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后 NRS 评分、爆发痛发作次数的比较

3 组患者 NRS 评分在治疗后均随时间逐渐下降，除 A 组、B 组和 C 组在治疗后 72h 与 24h，B 组和 C 组治疗后 24h 与治疗前，C 组治疗后 72h 与治疗前比较无显著性差异（P＞0.05）外，其余每组两两时点间下降的差异均有统计学意义（P＜0.05）。3 组患者爆发痛发作次数在治疗后均随时间逐渐下降，差异均有统计学意义（P＜0.05）。治疗后各时点患者 NRS 评分及爆发痛发作次数均为：A 组 < B 组 < C 组；治疗后 24h、72h 时 A 组显著低于 B 组和 C 组（P＜0.05），B 组和 C 组无显著性差异（P＞0.05）；治疗后 1 周、2 周、1 月时 A 组显著低于 C 组（P＜0.05），A 组与 B 组无显著性差异（P＞0.05）；治疗后 2 周、1 月时 B 组显著低于 C 组（P＜0.05）。治疗后 1 周，B 组患者 NRS 评分显著低于 C 组（P＜0.05），B 组和 C 组的爆发痛发作次数无显著性差异（P＞0.05）。（表 2）

表 2 三组患者治疗前、后 NRS 评分、爆发痛发作次数的比较（n=34，x±s）

Table 2 Comparison of numeric rating scale and number of breakthrough pain between three groups before and after treatment

指标	时间点	A 组	B 组	C 组

NRS 评分（分）	治疗前	7.29±1.14	7.12±1.07	7.15±1.18
	治疗后			
	24h	$5.53±1.19^{abc}$	6.56±1.02	6.85±0.99
	72h	$5.09±1.26^{abc}$	$5.79±1.15^{c}$	6.47±1.11
	1 周	$3.59±1.18^{bcde}$	$3.79±1.23^{bcde}$	$4.71±1.17^{cde}$
	2 周	$2.62±0.99^{bcdef}$	$2.71±1.27^{bcde}$	$3.56±1.28^{cdef}$
	1 月	$1.65±0.49^{bcdefg}$	$1.82±0.63^{bcdeg}$	$2.56±0.61^{cdefg}$
爆发痛发作次数（次）	治疗前	8.50±1.05	8.59±1.13	8.38±1.07
	治疗后			
	24h	$5.15±1.05^{abc}$	$6.03±1.22^{c}$	$6.26±1.08^{c}$
	72h	$3.21±1.27^{abcd}$	$4.00±1.21^{cd}$	$4.56±1.13^{cd}$
	1 周	$2.35±1.01^{bcde}$	$2.74±1.16^{cde}$	$3.35±1.04^{cde}$
	2 周	$1.65±0.54^{bcdef}$	$1.71±0.52^{bcdef}$	$2.53±0.51^{cdef}$
	1 月	$1.15±0.36^{bcdefg}$	$1.18±0.39^{bcdefg}$	$1.79±0.41^{cdefg}$

a: $P<0.05$,与 B 组比较; b: $P<0.05$,与 C 组比较; c: $P<0.05$,与治疗前比较; d: $P<0.05$,与治疗后 24h 比较; e: $P<0.05$，与治疗后 72h 比较; f: $P<0.05$，与治疗后 1 周比较 ; g: $P<0.05$，与治疗后 2 周比较

2.2 治疗前后 MEDD、睡眠质量的比较

治疗后 1 个月，3 组患者 MEDD 均高于治疗前，PSQI 评分均低于治疗前，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后 1 个月，3 组患者 MEDD 及 PSQI 评分均为：A 组<B 组<C 组；A 组和 B 组患者 MEDD 均显著低于 C 组（$P<0.05$），A 组显著低于 B 组（$P<0.05$）；A 组和 B 组的 PSQI 评分无显著性差异（$P>0.05$），且均显著低于 C 组（$P<0.05$）。（表 3）

表 3 三组患者治疗前、后 MEDD 及 PSQI 评分的比较（$\bar{x}±s$）

Table 3 Comparison of morphine equivalent daily dose and pittsburgh sleep quality index between three groups before and after treatment

组别	n	每日等效口服吗啡剂量/mg		PSQI 评分	
		治疗前	治疗后 1 个月	治疗前	治疗后 1 个月
A	34	220.35±7.73	$359.03±25.14^{abc}$	15.47±2.06	$2.65±0.85^{bc}$
B	34	220.47±7.81	$374.71±25.51^{bc}$	15.35±2.20	$2.71±0.80^{bc}$
C	34	217.88±6.68	$458.03±24.44^{c}$	15.50±2.08	$4.88±0.88^{c}$

a: $P<0.05$，与 B 组相比; b: $P<0.05$，与 C 组相比; c: $P<0.05$，与治疗前相比

2.3 治疗前后生活质量的比较

3 组患者各项生活质量评分在治疗后 1 个月均较治疗前显著上升（$P<0.05$）。治疗后 1 个月，各项生活质量评分：A 组>B 组>C 组；A 组和 B 组在躯体功能、社会功能、认知功能、角色功能和总体生活质量评分上无显著性差异（$P>0.05$），A 组的情绪功能评分显著高于 B 组（$P<0.05$），A 组和 B 组的各项生活质量评分均显著高于 C 组（$P<0.05$）。（表 4）

表 4 三组患者治疗前、后生活质量评分（QLQ-C30）的比较（分，$x±s$）

Table 4 Comparison of quality of life score(QLQ-C30) between three groups before and after treatment

组别	时间点	躯体功能	社会功能	认知功能	情绪功能	角色功能	总体生活质量
A	治疗前	60.94±4.23	57.47±3.13	56.00±3.38	53.68±3.91	57.21±3.57	58.53±3.22
	治疗后1个月1	72.88±2.71[bc]	68.18±3.66[bc]	65.24±3.75[bc]	78.06±3.50[abc]	67.18±3.19[bc]	77.82±2.56[bc]
B	治疗前	61.65±4.32	57.18±2.87	56.35±3.02	54.18±4.25	56.76±3.63	58.21±3.25
	治疗后1个月1	71.76±3.16[b]	67.97±3.43[bc]	65.5±3.69[bc]	72.82±3.66[bc]	66.71±3.06[bc]	76.91±2.56[bc]
C	治疗前	61.29±4.37	57.12±2.79	56.56±3.13	54.62±3.95	57.47±3.84	59.29±3.56
	治疗后1个月1	67.15±2.83[c]	62.24±3.53[c]	61.24±3.32[c]	67.06±3.42[c]	62.44±2.83[c]	70.74±2.92[c]

a: P<0.05，与 B 组相比; b: P<0.05，与 C 组相比; c: P<0.05，与治疗前相比

2.4 治疗 1 个月后副作用的比较

治疗后 1 个月，3 组患者各项副作用均无显著性差异（P>0.05），经对症治疗或药物减量后均可减轻或消失。在治疗阶段患者生命征稳定，均未发生严重的药物相关副作用，治疗后定期复查也未见与阿片类药物相关的血常规、血生化、心电图等明显异常。（表 5）

表 5 三组患者治疗 1 个月后副作用的比较[n(%)]

Table 5 Comparison of side effects between three groups one month after treatment

组别	恶心、呕吐	便秘	纳差	口干、多汗	头晕、嗜睡	皮肤瘙痒	尿潴留
A	6（17.6%）	15（44.1%）	9(26.5%)	2（5.9%）	4（11.8%）	1(2.9%)	2(5.9%)
B	7（20.6%）	17（50%）	8(23.5%)	2（5.9%）	8（23.5%）	2(5.9%)	3(8.8%)
C	9（26.5%）	21（61.8%）	11（32.4%）	3（8.8%）	9（26.5%）	5（14.7%）	7（20.6%）
X^2 值	0.811	2.199	0.689	0.436	2.519	3.067	3.530
P 值	0.667	0.333	0.709	1.000	0.284	0.267	0.224

3 讨论

疼痛作为晚期癌症患者四种（疼痛、呼吸困难、恶心呕吐和疲劳）最常见和令人痛苦的症状之一，发生率占 35%到 96%，控制好这些症状能使患者及其家庭的治疗依从性、生活质量甚至生存优势大大提高[16]，癌痛的控制不佳与患者的免疫力下降、肿瘤复发及转移进展密切相关[17]。治疗中、重度癌痛首选口服阿片类药物，然而，口服困难的癌痛患者，尤其是患有头颈部或胃肠道恶性肿瘤的患者常出现严重吞咽困难、恶心呕吐等症状，此时需要非口服给药[18]。患者自控镇痛（patient-controlled analgesia ，PCA）作为一种非口服给药方

式，能迅速响应患者不断变化的需求，减少止痛延迟，提供比非 PCA 更有效的止痛效果，产生更高的患者满意度，已广泛应用于术后疼痛、分娩疼痛、创伤性疼痛等多种疼痛[19]，PCA 技术也被认为是减轻癌症疼痛的镇痛阶梯的第四步，成为癌症患者姑息治疗、门诊护理和突破性疼痛管理的重要手段[20]，PCIA 与经皮患者自控镇痛（PCSA）的疗效和副作用相似，但比 PCSA 起效更快[8]。有研究[5]显示，难治性癌痛患者对吗啡的需求量增加，使用吗啡 PCIA 能迅速、有效止痛，显著提高生活质量，且无严重副作用发生。

本研究中，治疗后 24h、72h 时 A 组的 NRS 评分及爆发痛发作次数均显著低于 B 组和 C 组，且治疗后 24h 时仅 A 组的 NRS 评分显著低于治疗前，说明氢吗啡酮起效比舒芬太尼、吗啡更快，与一项包含 13 项研究（812 例患者）的 Meta 分析[11]结果一致。氢吗啡酮的蛋白结合率中位数为 11.6%，游离部分几乎保持不变，而舒芬太尼的蛋白结合率为 88.4%，游离部分在 PCA 期末增加[12]，这也就导致了在自控镇痛的早期，氢吗啡酮的镇痛效果明显强于舒芬太尼，有研究[21]报道，氢吗啡酮静脉给药后 5min 内起效，随后分布于各个器官。本研究中，治疗后 1 周、2 周、1 月时 A 组显著低于 C 组，A 组与 B 组无显著性差异，治疗后 2 周、1 月时 B 组显著低于 C 组，说明氢吗啡酮 PCIA 和舒芬太尼 PCIA 在起效后镇痛效果相似，均明显强于吗啡 PCIA。氢吗啡酮作为半合成吗啡衍生物，不同于吗啡，其化学结构在苯环的第 6 位有一个酮基而不是羟基，使得它的效力是吗啡的 5-10 倍，并增强了它在大脑中的分布，由于第 6 位的酮基，氢吗啡酮只在第 3 位发生葡萄糖醛酸化，3-葡萄糖醛酸苷具有镇痛和神经兴奋作用，不通过阿片受体介导，因此，氢吗啡酮在镇痛方面比吗啡更有优势[22]。芬太尼由于亲脂性，比吗啡起效更快，而舒芬太尼是芬太尼 N-4 位衍生物，效力是其母药芬太尼的 5-10 倍，治疗指数(26716)明显高于吗啡(71)和芬太尼(277)[23]，通过直接与患者的脊髓、延髓和中脑等痛觉传导区域的 μ 阿片受体结合，产生显著的镇痛效果[24]。

Ke Ma 等[9]进行多中心临床研究（233 名患者），表明氢吗啡酮对难治性癌痛的缓解效果不逊于吗啡，且随时间的推移，吗啡的剂量呈增加趋势，而氢吗啡酮的剂量呈下降趋势，在控制爆发痛方面，氢吗啡酮也比吗啡更有优势，与本研究的结果一致。本研究中，治疗后 1 个月，3 组患者 MEDD 均高于治疗前，但 A 组和 B 组患者 MEDD 均显著低于 C 组，A 组显著低于 B 组，说明 PCIA 治疗前 3 组患者的癌痛均控制不佳，阿片类药物剂量不足，治疗后氢吗啡酮和舒芬太尼的阿片类药物等效剂量均显著低于吗啡，且氢吗啡酮比舒芬太尼的等效剂量更低，大大降低了与阿片类药物剂量增加相关的副作用风险。治疗后 1 个月，3 组患者的 PSQI 评分均显著低于治疗前，A 组与 B 组的 PSQI 评分无显著性差异，且均显著低于 C 组，说明 3 组患者 PCIA 治疗后睡眠均较治疗前明显好转，但氢吗啡酮 PCIA 和舒芬太尼 PCIA 的患者睡眠质量相似，且均显著高于吗啡 PCIA，这也与 3 组患者的疼痛控制情况一致，NRS 评分及爆发痛发作次数与睡眠质量呈反比。

本研究中，3 组患者各项生活质量评分在治疗后 1 个月均较治疗前显著上升，说明 PCIA 治疗后所有患者的整体生活质量均得到显著提升。A 组和 B 组的各项生活质量评分均显著高于 C 组，说明氢吗啡酮 PCIA 和舒芬太尼 PCIA 患者的生活质量显著优于吗啡 PCIA。有研究[25]显示，癌痛控制不足是影响患者生活质量并导致患者焦虑和抑郁的主因。2017 年的一项对 126 名癌症门诊患者开展的对照横断面研究[26]也显示焦虑的强烈预测因素是疼痛程度，报告疼痛的患者更容易出现焦虑和抑郁，充分的疼痛评估和调整被证明是疼痛管理所必需的。本研究中，A 组和 B 组在躯体、社会、认知、角色功能和总体生活质量评分上的差异无统计学意义，但 A 组的情绪功能评分却显著高于 B 组，说明氢吗啡酮 PCIA 在控制患者焦虑、抑郁等情绪障碍明显好于舒芬太尼 PCIA，与 Yanqing Yang 等[14]得出的结论相同。许多研究[27-29]显示，μ、δ 和 kappa 阿片受体对情绪相关过程起着非常明显的控制作用，δ 阿片受体激动剂和 kappa 阿片受体拮抗剂具有良好的抗抑郁作用。尽管 μ 阿片受体激动剂具有很强的镇痛和镇静作用，但它们也会引起呼吸抑制、便秘和欣快感等副作用。Kappa 阿片受

体激动剂不仅具有镇痛作用，还能抑制成瘾，而 δ 阿片受体激动剂则具有强镇痛活性及抗焦虑、抑郁和器官保护作用。氢吗啡酮对 μ 阿片受体和 δ 阿片受体均有很高的亲和力，而舒芬太尼是一种高选择性 μ 阿片受体激动剂，对 δ 阿片受体亲和力较低。因此，氢吗啡酮 PCIA 改善情绪的潜在机制可能与兴奋的 μ 阿片受体引起的疼痛缓解和 δ 阿片受体兴奋引起的抗焦虑和抗抑郁有关。

目前，改善阿片类药物镇痛的主要目标是以最小的副作用负担提供最满意的镇痛效果。本研究中，治疗后 1 个月，3 组患者各项副作用无显著性差异，说明氢吗啡酮 PCIA 在保证镇痛效果的同时与舒芬太尼 PCIA、吗啡 PCIA 的副作用相似。

综上所述，可得出对口服困难合并难治性癌痛患者使用 PCIA，相比吗啡，氢吗啡酮、舒芬太尼均能更有效降低疼痛评分、减少爆发痛发作次数、改善睡眠、提高生活质量，但氢吗啡酮比舒芬太尼起效更快，在改善情绪方面效果更佳，阿片类药物用量更低，且不增加副作用。本研究为口服困难合并难治性癌痛患者提供了一个很好的治疗思路，由于本研究为单中心研究，样本量较少，期待未来有更大样本量或多中心前瞻性随机对照试验对本研究进行证实及补充，为不同人群找到更佳的 PCIA 镇痛方案。

作者贡献：曾媛、杨勇进行文章的构思与设计；曾媛进行研究的实施与可行性分析，统计学处理，结果的分析与解释，撰写论文，论文的修订；杨勇对文章整体负责，监督管理；王国华进行数据整理，负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] Li Y, Ma J, Lu G, et al. Hydromorphone for cancer pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 8(8): CD011108. DOI: 10.1002/14651858.CD011108.pub3.

[2] Peng Z, Zhang Y, Guo J, et al. Patient-Controlled Intravenous Analgesia for Advanced Cancer Patients with Pain: A Retrospective Series Study[J]. Pain Res Manag, 2018, 2018: 7323581. DOI: 10.1155/2018/7323581.

[3] 金毅，曾永芬. 难治性癌痛治疗技术的评价[J]. 中华疼痛学杂志, 2021, 17(05): 449-450. DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20211008-00140.

JIN Y, ZENG Y F. Evaluation of treatment techniques for refractory cancer pain[J]. Chin J Painol, 2021, 17(05): 449-450. DOI: 10.3760/cma.j.cn101658-20211008-00140.

[4] Puntillo F, Giglio M, Preziosa A, et al. Triple Intrathecal Combination Therapy for End-Stage Cancer-Related Refractory Pain: A Prospective Observational Study with Two-Month Follow-Up[J]. Pain Ther, 2020, 9(2): 783-792. DOI: 10.1007/s40122-020-00169-1.

[5] 郑暄，王玉梅. 病人自控式镇痛泵静脉泵入吗啡治疗难治性癌痛的临床效果观察[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(21): 3794-3797. DOI: 10.3969 /j.issn.1672-4992.2020.21.034.

ZHENG X, WANG Y M. Observation on clinical effect of patient-controlled intravenous analgesia with morphine in treating intractable cancer pain[J]. MODERN ONCOLOGY, 2020, 28(21): 3794-3797. DOI: 10.3969 /j.issn.1672-4992.2020.21.034.

[6] Huang G, Liu G, Zhou Z, et al. Successful Treatment of Refractory Cancer Pain and Depression with Continuous Intrathecal Administration of Dexmedetomidine and Morphine: A Case Report[J]. Pain Ther, 2020, 9(2): 797-804. DOI: 10.1007/s40122-020-00183-3.

[7] Martin EJ, Roeland EJ, Sharp MB, et al. Patient-Controlled Analgesia for Cancer-Related Pain: Clinical Predictors of Patient Outcomes[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(5): 595-600. DOI: 10.6004/jnccn.2017.0062.

[8] 刘畅，樊碧发，谢广伦. 自控镇痛技术在癌痛治疗中的应用[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(37): 2954-2957. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200806-02293.

LIU C, FAN B F, XIE G L. Application of controlled analgesia technology in the treatment of cancer pain[J]. Natl Med J China, 2020, 100(37): 2954-2957. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200806-02293.

[9] Ma K, Jin Y, Wang L, et al. Intrathecal delivery of hydromorphone vs morphine for refractory cancer pain: a multicenter, randomized, single-blind, controlled noninferiority trial[J]. Pain, 2020, 161(11): 2502-2510. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001957.

[10] Wan CF, Meng QZ, Wang YW, et al. Patient-controlled subcutaneous analgesia using sufentainil or morphine in home care treatment in patients with stage III-IV cancer: A multi-center randomized controlled clinical trial[J]. Cancer Med, 2020, 9(15): 5345-5352. DOI: 10.1002/cam4.3194.

[11] Nie ZB, Li ZH, Lu B, et al. Hydromorphone vs sufentanil in patient-controlled analgesia for postoperative pain management: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(3): e28615. DOI: 10.1097/MD.0000000000028615.

[12] Yan G, Chen J, Yang G, et al. Effects of patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil on postoperative pulmonary complications in patients undergoing thoracic surgery: a quasi-experimental study[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 192. DOI: 10.1186/s12871-018-0657-7

[13] 蒋奇明，戴萍，顾云峰，等. 氢吗啡酮与舒芬太尼在下肢骨折术后硬膜外自控镇痛中的效果比较[J]. 四川医学, 2019, 40(03): 295-298. DOI: 10.16252 /j.cnki.issn1004-0501-2019.03.020.
JIANG Q M, DAI P, GU Y F, et al. Comparison of the efficacy of hydromorphone and sufentanil in PCEA after lower limb fracture surgery[J]. Sichuan Medical Journal, 2019, 40(03): 295-298. DOI: 10.16252 /j.cnki.issn1004-0501-2019.03.020.

[14] Yang Y, Wu J, Li H, et al. Prospective investigation of intravenous patient-controlled analgesia with hydromorphone or sufentanil: impact on mood, opioid adverse effects, and recovery[J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 37. DOI: 10.1186/s12871-018-0500-1.

[15] 王昆，金毅. □□□□□□□□□□2017□□□[J]. □□□□□□，2017，44(16)：787-793. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20107.16.714.
WANG K, JIN Y. Expert consensus on refractory cancer pain (2017 edition)[J]. Chin J Clin Oncol, 2017, 44(16): 787-793. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.20107.16.714.

[16] Henson LA, Maddocks M, Evans C, et al. Palliative care and the management of common distressing symptoms in advanced cancer: Pain, breathlessness, nausea and vomiting, and fatigue[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(9): 905-914. DOI: 10.1200/JCO.19.00470.

[17] 谢广伦，陈昊. 疼痛治疗时机和方法对癌症治疗结局的影响[J]. 中华医学杂志，2020, 100(17): 1350-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191221-02789.
XIE G L, CHEN H. Effect of the timing and method of pain treatment on cancer treatment outcomes[J]. Natl Med J China, 2020, 100(17): 1350-1352. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191221-02789.

[18] Mercadante S. Options for Treating Pain in Cancer Patients with Dysphagia[J]. Drugs, 2017, 77(6): 629-635. DOI: 10.1007/s40265-017-0710-8.

[19] Lin R, Lin S, Feng S, et al. Comparing Patient-Controlled Analgesia Versus Non-PCA Hydromorphone Titration for Severe Cancer Pain: A Randomized Phase III Trial[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(10): 1148-1155. DOI: 10.6004/jnccn.2020.7699.

[20] Nijland L, Schmidt P, Frosch M, et al. Subcutaneous or intravenous opioid administration by patient-controlled analgesia in cancer pain: a systematic literature review[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(1):33-42. DOI: 10.1007/s00520-018-4368-x.

[21] 郑碧鑫，宋莉，刘慧. 氢吗啡酮用于癌性疼痛治疗的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(09): 649-652. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.09.002.

ZHENG B X, SONG L, LIU H. Progress of hydromorphone in treatment of cancer pain[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2018, 24(09): 649-652. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2018.09.002.

[22] Felden L, Walter C, Harder S, et al. Comparative clinical effects of hydromorphone and morphine: a meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2011, 107(3): 319-328. DOI: 10.1093/bja/aer232.

[23] Oh SK, Lee IO, Lim BG, et al. Comparison of the Analgesic Effect of Sufentanil versus Fentanyl in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Total Laparoscopic Hysterectomy: A Randomized, Double-blind, Prospective Study[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(11): 1439-1446. DOI: 10.7150/ijms.34656.

[24] 肖燕，姚伟荣. 舒芬太尼自控式镇痛泵在重度癌痛患者中的应用进展[J]. 江西医药, 2019, 54(07): 871-874. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.7.056.

XIAO Y, YAO W R. Application of sufentanil-controlled analgesic pump in patients with severe cancer pain[J]. Jiangxi Medical Journal, 2019, 54(07): 871-874. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2019.7.056.

[25] 李小梅，肖文华，焦顺昌，等. 一项癌痛患者焦虑抑郁的回顾性队列研究[J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(05): 354-359. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.05.008.

LI X M, XIAO W H, JIAO S C, et al. A retrospective cohort study of depression and anxiety of cancer pain patients[J]. Chinese Journal of Pain Medicine, 2016, 22(05): 354-359. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2016.05.008.

[26] Li XM, Xiao WH, Yang P, et al. Psychological distress and cancer pain: Results from a controlled cross-sectional survey in China[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39397. DOI: 10.1038/srep39397.

[27] 田冬冬，聂丽霞，杨保仲，等. 阿片受体及阿片类药物治疗癌痛的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(09): 645-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.09.019.

TIAN D D, NIE L X, YANG B Z, et al. Progress in opioid receptor and opioids for the treatment of cancer pain[J]. Cancer Research and Clinic, 2016, 28(09): 645-648. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.09.019.

[28] 吴宁，卢关伊，杨磊，等. 阿片受体作用系统与抑郁症发病及干预研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2020, 34(09): 641-655. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.09.001.

WU N, LU G Y, YANG L, et al. Progress on the role of opioid receptor system and the pathogenesis and intervention of depression[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2020, 34(09): 641-655. DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2020.09.001.

[29] 陈大艳，陈炳利，吴碧华. κ-阿片受体在应激反应中的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(08): 600-604. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.013.

CHEN D Y, CHEN B L, WU B H. Research progress of kappa opioid receptor in stress response[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(08): 600-604. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.08.013.